

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-103963

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 L 27/00

識別記号

庁内整理番号  
6779-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)6月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 化学的組成物

⑯ 特 願 昭59-218752

⑰ 出 願 昭59(1984)10月19日

優先権主張 ⑱ 1983年10月20日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8328074

㉑ 発 明 者 ロルフ・ヴァイルヘル スイス国6006リュセルン、シエイドルエテイストラツセ  
ム・プフィルマン 27

㉒ 出 願 人 エー・デエ・ガイスト スイス国リュセルン、ボルヒュゼン 6110  
リツヒ・ショーン・ア  
ー・ゲー・ヒュル・ケ  
ミツシエ・インダスト  
リエ

㉓ 代 理 人 弁理士 山崎 行造 外1名

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1 発明の名称

化 学 的 組 成 物

2 特許請求の範囲

1. 粉末状再吸収性磷酸カルシウムと抗菌物質から形成された水性ペースト、及び一種以上の再吸収性結合剤を含む骨の腔部に充てんするための医薬組成物。

2. 磷酸カルシウムが磷酸三カルシウムである、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 磷酸三カルシウムがβ型である、特許請求の範囲第2項記載の組成物。

4. 30重量%より多量の磷酸カルシウムを含む、特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の組成物。

5. 70重量%以下の磷酸カルシウムを含む、特許請求の範囲第4項に記載の組成物。

6. 抗菌物質がタウロリジン又はタウルルタムである、特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれかに記載の組成物。

7. ドレイニッジチューブ(drainage tube)を経て、前記骨の腔部に導入しうる流体である、特許請求の範囲第6項に記載の組成物。

8. 再吸収性結合剤として、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、及び/又はデキストランが存在する、特許請求の範囲第1項乃至第7項に記載の組成物。

9. 特許請求の範囲第1項記載の組成物を骨の腔部に導入する、骨腔部充てん法。

10. ドレイニッジチューブを経て、組成物を前記腔部に導入する、特許請求の範囲第9項記載の方法。

3 発明の詳細な説明

本発明は骨炎及び骨髓炎の治療に使用する新規組成物に関する。

感染すると骨が壊死してしまう骨炎及び骨髓炎の治療においては、第二の治療が行われる前に壊死の骨(腐骨)を感染部位から除去することが必須である。このようにして比較的大きな腔部を形成し、海綿骨質(spongiosa)を含む骨組織を再生

することがかかる第二の治療の主な目的である。欧州特許出願第48558号において、我々は組織の成長を促進するためにかかる腔部に顆粒状で挿入される再吸収性ゲル製剤(抗菌物質及び骨の再生を助け、再感染を防ぐその他の物質を含みうる)について記述した。

我々の上記特許出願においては、骨の形成に必要なカルシウムと燐とを提供する燐酸カルシウムを約20重量%まで含むゲル製剤について記述した。しかしながら、顆粒状ゲルは腔部を満たすのに必要な最大量の物質を提供するが、ゲル顆粒間の空隙が徐々に再吸収される物質に成長する新しい組織を可能とする。結局、全てのゲルが再吸収され、腔部は骨組織で満たされる。たとえ燐酸カルシウムは大いに再吸収されても、生理学的な形で新しい骨の中で再生される。

我々は今や、骨髓炎及び骨炎の外科的治療後に生ずる骨の腔部に充てんする別の組成物が粉末状再吸収性燐酸カルシウム及び抗菌物質から形成された水性ペースト、及び一種以上の再吸収性結合

剤を含むことが見出された。

燐酸カルシウムは第二又は第三燐酸カルシウムでもよいが、水酸燐灰石のような一層複雑な形のものでもよい。使用しうる燐酸カルシウムのその他の形には、燐酸四カルシウム及び燐酸八カルシウムが含まれる。第三燐酸カルシウム(すなわち燐酸三カルシウム)の $\beta$ 型が好ましい。というのはそれは $\alpha$ 型より成長骨細胞と適合し効率よく再吸収されるからである。燐酸カルシウムの粒子寸法は、好ましくは200 $\mu$ 以上であり、たとえば200乃至500 $\mu$ である。

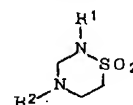
かくして好ましい燐酸カルシウムの形は実質的に純粋な形の $\beta$ -燐酸三カルシウムである。生成物の純度はX線回折により決定しうる。しかしながら、2.3%までの少量の $\alpha$ 型は検出できない。

使用する抗菌物質は抗生物質及びその他の殺微生物剤又は静微生物剤でもよい。更に、別の薬剤、たとえば鎮痛剤も使用しうる。加えて、組成物はまた傷の回復を促進し、及び/又は組成物の物理的及び生化学的性質に好ましい影響を及ぼすその

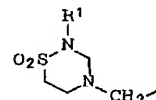
他の溶解した添加剤を含みうる。これらは、たとえばアミノ酸、ショ糖、多価アルコール、食塩等である。

抗菌物質が抗生物質である場合には、グラム陰性及びグラム陽性細菌の両方に対して活性な幅広いスペクトルをもつ抗生物質、たとえばペニシリン又はセファロスポリンのような $\beta$ -ラクタム系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、エритроマイシンのようなマクロライド系抗生物質、バシトラシンのようなポリペプチド系抗生物質、ノボピオシン、又は更に好ましくはストレプトマイシン、ネオマイシン、リンコマイシン、カナマイシン、バンコマイシン、ゲンタミシン又はシノマイシンのようなアミノグリコシド系抗生物質が好ましい。典型的な感染細菌には、黄色ブドウ球菌、プロテウスシュードモナス、連鎖球菌、大腸菌、並びにエンテロコクシ(Enterococci)、クレブシエラ及び白色ブドウ状球菌が含まれる。しかしながら、抗生物質は、耐生菌を生ずる傾向があるため、外科的治療においてはしばしば禁忌とされて

いる。好ましい種類の抗菌物質はメチロール転移剤、特にノキシチオリンであり、更に好ましくはタウロリジン又はそれと近似したものである。タウロリジンはビス-(1,1-ジオキソ-パーヒドロキシ-1,2,4-チアジジン-4-イル)メタンであり、この化合物及びその類似物は構造式



で表わされる。式中の $R^1$ は水素又はメチル、エチル、プロピル、ブチル又はペンチル基であり、 $R^2$ は水素又は



で表わされる基であり、この式中の $R^1$ は前述の通りである。 $R^1$ および $R^2$ が共に水素の場合には、化合物はメチロール転移抗菌タウルルタムである。

好ましい活性物質は広域スペクトルの抗生物質及びタウロリジンのようなメチロール転移剤であ

る。タウロリジン及びその類似物はグラム陰性及びグラム陽性生物の両方に対して、及びグラム陰性細菌により製造される毒素に対して活性である。

よう素及びポリビニルピロリドンの錯体も殺微生物剤として有利に使用しうる。

磷酸カルシウムの結合剤が再吸収性であることは重要である。というのは、結合剤が残らず組成物の残存物の再吸収後に組織反応を引き起こさないからである。

一般に、ポリビニルピロリドンは製剤中の結合剤として使用される。200乃至30,000の分子量が好ましい。コリドン17(Kollidone 17)(BASFより市販されている)が適するものの一つである。その他の有用な結合剤には食用ゼラチンのようなゼラチン及びデキストランが含まれる。デキストランの分子量は好ましくは約70,000である。結合剤は一般に組成物の2乃至10重量%、たとえば4乃至6重量%含まれる。

本発明の組成物は通常比較的多量の水、たとえば30乃至60%、好ましくは40乃至50%の水を

含む。一般に、水及び結合剤の割合は必要な粘稠度による。外科的手術後のドレイニッジチューブ(drainage tube)を経て、腔部に導入しうるように比較的流動性の組成物が有用である。しかしながら、傷を閉じる前に固体の組成物を腔部に充てんする方が好ましい場合もある。

組成物中の磷酸カルシウムの量は、一般に30重量%より多く、好ましくは約40重量%より多量である。通常60重量%まで、さらに70重量%までも含有する。この量はゲル中に含まれる磷酸カルシウムの量が常に20%未満である我々の上記特許出願と対称的である。

抗菌物質の量は、0.5乃至5重量%が便利である。タウロリジンを使用する場合には、1乃至4重量%存在するのが好ましい。大きな腔部においては2%のタウロリジンで十分である。小さな腔部、たとえば手首の骨においては、4重量%のタウロリジンが好ましい。

以下の例を説明のために示す。

#### 例 1

コリドン17 PF	5.00
蒸 留 水	31.00

上述の成分をブレンドし、骨の腔部に充てんするための湿った粉末とする。

#### 例 4

	重量%
磷酸三カルシウム	50.00
タウロリジン	4.00
デキストラン 70,000	5.00
蒸 留 水	41.00

上記成分をブレンドし、ドレイニッジチューブを経て又は直接骨の腔部に導入しうる程度に濃厚ではあるが流動性のペーストとする。

#### 例 5

	重量%
磷酸三カルシウム	55.00
タウロリジン	4.00
デキストラン 70,000	5.00
蒸 留 水	36.00

上記成分をブレンドし、開いたままの腔部に直接使用するのに特に適した可塑性ペーストとする。

	重量%
$\beta$ -磷酸三カルシウム (200 $\mu$ )	40.00
タウロリジン	4.00
コリドン17 PF (Kollidone 17 PF)	5.00
蒸 留 水	51.00

上述の成分をブレンドし、ドレイニッジチューブを経て投薬しうる程度に比較的流動性の懸濁液とする。

#### 例 2

	重量%
$\beta$ -磷酸三カルシウム	50.00
タウロリジン	4.00
コリドン17 PF	5.00
蒸 留 水	41.00

上述の成分をブレンドし、ドレイニッジチューブを経て投薬し、かつ腔部内に残存しうる程度に濃厚ではあるが流動性のペーストとする。

#### 例 3

	重量%
$\beta$ -磷酸三カルシウム	50.00
タウロリジン	4.00

例 6	重量%
磷酸三カルシウム	48.00
タウルクタム	4.00
デキストラン 70,000	5.00
蒸留水	39.00

上記成分をブレンドし、比較的濃厚なペーストとする。

上記成分をブレンドし、開いたままの腔部に直接使用するための湿った粉末とする。

例 7	重量%
磷酸二カルシウム	50.00
デキストラン 70,000	5.00
タウロリジン	4.00
蒸留水	41.00

上記成分をブレンドし、かなり流動性の懸濁液とする。

例 8	重量%
磷酸二カルシウム	60.00
デキストラン 70,000	5.00
タウロリジン	4.00
蒸留水	31.00

手 続 補 正 書

昭和59年12月 4 日

特許庁長官 殿

- 1 事件の表示  
昭和59年特許願第218752号
- 2 発明の名称  
化学的組成物
- 3 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
名 称 J・P・ガイストリッヒ・ショーン・アー・ゲー・  
ビュル・クミッシェ・インダストリエ
- 4 代 理 人  
住 所 東京都千代田区永田町1丁目11番28号  
相第10ビルディング 8階 電話 581-9371  
氏 名 (7101) 弁理士 山 崎 行 造  
同 所  
氏 名 (8821) 弁理士 生 田 哲 郎
- 5 補正命令の日付  
昭和 59 年 12 月 4 日
- 6 補正の対象  
願書面中特許出願人の代表者の欄、明細書のタイプ字面、及び代理権を証明する書面。
- 7 補正の内容  
別紙のとおり（内容に変更なし）  
尚、委任状は同日付提出の特許願第 59-218750号に係る手続補正書に添付のものを援用致します。

照合済